Das Hämpräkursoren-Muster des menschlichen Fruchtwassers

Manfred Schmidt

1967

Aus der II. Frauenklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. R. Fikentscher)

und dem

Institut für Hämatologie der GSF, Assoziation EURATOM
(Direktor: Prof. Dr. W. Stich)

DAS HÄMPRÄKURSOREN-MUSTER DES MENSCHLICHEN FRUCHTWASSERS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Manfred Schmidt
aus München/Obb.

1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. R. Fikentscher
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Stich
Dekan:	Prof. Dr. M. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 7. März 1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

REUTHER - DRUCK
München 13, Ainmillerstraße 4

Meiner lieben

MUTTER

gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546019_0073

I Einleitung und Fragestellung . . .

II Untersuchungsgut und Methodik . . .

1. Untersuchungsgut

2. Methodik

a) Ätherlösliche Porphyrine

b) Ätherunlösliche Porphyrine

c) Porphyrinvorstufen

III Ergebnisse

1. Ätherlösliche Porphyrine

2. Ätherunlösliche Porphyrine

3. Porphyrinvorstufen

IV Besprechung

V Zusammenfassung

VI Schrifttumsverzeichnis

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Untersuchungen mit radioaktiv markierten Stoffen erlaubten die Aufklärung der biologischen Porphyrinsynthese. Es entsteht hierbei als erste charakteristische Vorstufe die δ-Aminolävulinsäure. Aus 2 Molekülen δ-Aminolävulinsäure wird ein Molekül des biologischen Monopyrrols Porphobilinogen gebildet. 4 Moleküle Porphobilinogen bilden das Uroporphyrinogen mit 8 Korboxylgruppen. Durch schrittweise Dekaroxylierung entstehen über Zwischenporphyrinogene, die physiologischerweise nur in sehr geringen Konzentrationen vorliegen, Koproporphyrinogen (4 Karboxylgruppen) und Protoporphyrinogen IX der Isomerenreihe III (2 Karboxylgruppen). Das Protoporphyrinogen IX dient nach oxydativer Umwandlung in Protoporphyrin IX als Baustein des Häms.

Es bestehen zwischen dem embryonalen bzw. fetalen und dem postfetalen Porphyrinstoffwechsel wesentliche Unterschiede. Die Organe und Körperflüssigkeiten enthalten bei Embryo und Fetus in relativ hoher Konzentration Porphyrine. FIKENTSCHER hat 1932 als erster menschliches Fruchtwasser auf Porphyrine untersucht. Er fand ätherlösliche Porphyrine, welche durch spektralanalytische Untersuchungen als Koproporphyrine identifiziert werden konnten, wobei die Isomerenverhältnisse offen blieben. Nach neueren Untersuchungen entsteht das Fruchtwasser durch Filtration von fötalem Plasma im Bereich der allantochorealen Gefäße. Unter diesem Aspekt ist die Zusammensetzung des Fruchtwassers von besonderem Interesse, da sie Rückschlüsse auf den embryonalen und fetalen Stoffwechsel erlaubt. Auf den Arbeiten von FIKENTSCHER aufbauend, wurde mit neueren Methoden, welche im Laboratorium von W. STICH entwickelt bzw. angewandt wurden, der Gehalt des Fruchtwassers an Porphyrinen und Porphyrinvorstufen bestimmt.

II. UNTERSUCHUNGSGUT und METHODIK

1. UNTERSUCHUNGSGUT

Es wurden 78 Fruchtwasserproben untersucht. Während der Geburt erfolgte die Entnahme von 71 Fruchtwasserproben im X. und von 2 Proben im IX. Schwangerschaftsmonat. Durch Punktion des intakten Eihautsackes Gewinnung von je 2 Proben im II. und III. und 1 Probe im V. Schwangerschaftsmonat. Untersuchte Fruchtwassermengen: 3 - 2000 ml. Blutbeimengungen bis zu 0,1 ml wurden bei negativer Benzidinreaktion nach dem Zentrifugieren toleriert. Die einer Blutbeimengung von 0,1 ml entsprechende Porphyrinmenge (etwa 0,01γ , $1\gamma = 10^{-3}$ mg) wird beim Zentrifugieren mit den Erythrozyten fast völlig entfernt. Der freies Serumporphyrin darstellende Rest von 0,0001 - 0,001 γ ist ohne Bedeutung. Ein Teil der Proben war völlig frei von Blutbeimengungen; durch Mekonium verunreinigtes Fruchtwasser wurde nicht verwendet.

2. METHODIK

a) Ätherlösliche Porphyrine

α) Darstellung

Gewinnung des ätherlöslichen Porphyrins nach der Methode von FISCHER und SAILLET. Zugabe von 1/5 Vol. Eisessig und 2 Vol. peroxydfreiem Äther zum zentrifugierten Fruchtwasser, 45 Min. Ausschütteln auf der Schüttelmaschine. Abtrennung der wässrigen Phase im Scheidetrichter, Auswaschen mit aqua dest. bis ca. pH 6. Extraktion des Porphyrins durch Ausschütteln mit 5 % HCl.

Zur Abtrennung von Verunreinigungen Zugabe von gesätt. Natriumazetatlösung bis pH 5, Aufnahme des Porphyrins in Äther und anschließend in 5 % HCl (s. oben).

Bei einer Probe verblieb die Hauptmenge des Porphyrins in der rotfluoreszierenden HCl-Natriumazetatlösung, es war aus einem Leukoporphyrin ein ätherunlösliches Porphyrin entstanden.

Zur Papierchromatographie der freien Porphyrine wurde der porphyrinhaltige Äther im Wasserbad im Mikrobecher abgedunstet und das Porphyrin in ca. 40 - 60 µl 25 % Ammoniak bzw. Azeton aufgenommen.

Für die Papierchromatographie der Porphyrinmethylester Zugabe von 3 Vol. Methanol zur porphyrinhaltigen 5 % HCl; Durchleiten von HCl-Gas. Nach 24 Stunden war die Veresterung beendet, Aufnahme des Porphyrinmethylesters nach Zugabe des dreifachen Volumens gesättigter Natriumazetatlösung in Äther und anschließend in Azeton.

β) Spektralphotometrische Untersuchungen

Die spektralphotometrischen Untersuchungen wurden mit einem Prismenspektralphotometer mit Normal - und Mikroküvetten durchgeführt. Bei allen Proben Extinktionsmessung im Bereich der Soretbande bei 402 m µ ; Konzentrationsbestimmung nach einer Eichkurve von Koproporphyrin I- Methylester in 5 % HCl. Bei den meisten Proben Ausmessung der Soretbande im Bereich von 380 - 430 m µ durch Einzelmessungen im Abstand von 0,5 - 5 m µ; kleinste Meßintervalle in Maximumnähe.

Die durch Verunreinigungen bedingte Nichtporphyrinextinktion entspricht

dem Mittelwert der Extinktionen bei 380 n μ und 430 n μ, sie wird von der Extinktion bei der Wellenlänge des Maximums in Abzug gebracht.

γ) Papierchromatolgraphische Untersuchungen

Bei einem Teil der Proben wurden Papierchromatogramme angefertigt. Es kam die Papierchromatographie der freien Porphyrine nach KEHL und STICH, die von mir modifizierte Papierchromatographie nach KEHL und STICH und die Papierchromatographie der Methylester der Porphyrine nach CHU zur Anwendung. Die Originalmethode nach KEHL und STICH erfordert 1 - 2 γ Porphyrin; durch verfeinerte Auftragtechnik mit Verwendung von Azetonlösungen und Verringerung der Laufstrecke auf ca. 8 - 10 cm wurde der Porphyrinbedarf auf ca. 0,3γ gesenkt.

b) Ätherunlösliche Porphyrine

α) Darstellung

Soweit ausreichende Fruchtwassermengen (mindestens 30 - 50 ml) vorhanden waren, wurde das Fruchtwasser auf ätherunlösliche Porphyrine untersucht. Es kam die unserem Material entsprechend modifizierte Methode der Bleiazetatfällung nach BRUGSCH zur Anwendung. Nach Extraktion der ätherlöslichen Porphyrine Zugabe von 1 ml 10 % Bleiazetatlösung und 1 ml gesätt. Dinatriumphosphatlösung pro 100 ml Fruchtwasser; es erfolgte Ausfällung von Bleiphosphat. Bei der Originalmethode von BRUGSCH ist wegen der hohen Phosphatkonzentration des Harns keine Phosphatzugabe nötig. 10 Min. Zentrifugieren bei ca. 5000 U./Min.;

Dekantieren des Fruchtwassers, Lösung des Niederschlag in einigen ml 25 % HCl. Zur Darstellung der Methylester Zugabe von 2 Vol. Methanol, Durchleiten von HCl-Gas. Nach 24 Stunden war die Veresterung beendet; Aufnahme der Porphyrinmethylester in Äther und anschließend in 40 - 60 ul 25 % HCl bzw. Azeton.

β) Spektralphotometrische Untersuchungen

Bei allen Einzel- oder Sammelproben wurde die Soretbande in 5 % bzw. 25 % HCl aufgenommen (Normal- und Mikroküvetten). Nach einer Eichkurve für Uroporphyrin in 25 % HCl wurde die Konzentration der ätherunlöslichen Porphyrine durch Extinktionsmessung im Maximum der Soretbande unter Berücksichtigung der Nichtporphyrinextinktion bestimmt.

γ) Papierchromatographische Untersuchungen

Die papierchromatographischen Untersuchungen der ätherunlöslichen Porphyrine nach der modifizierten Methode von KEHL und STICH sowie die Papierchromatographie der Porphyrinmethylester nach CHU waren wegen der starken Verunreinigung durch Begleitstoffe erst nach Reinigung der Methylester durch rasche Salzsäure-Äther-Passage möglich.

c) Porphyrinvorstufen

α) Methode nach Stich

Das Fruchtwasser wurde auf seinen Gehalt an den Porphyrinvorstufen δ - Aminolävulinsäure und Porphobilinogen untersucht. Zur Anwendung

kam die säulenchromatographische Adsorptionsmethode nach STICH.

Ca. 10 ml Fruchtwasser durchlaufen die Anionenaustauschersäule 2X8 und anschließend die Kathionenaustauschersäule 50X8. An Dowex 2X8 wird Porphobilinogen, an Dowex 50X8 δ-Aminolävulinsäure adsorbiert.

Anschließend Elution von Porphobilinogen; Durchführung der Ehrlichschen Reaktion und Konzentrationsbestimmung nach Messung der Extinktion bei 555 mμ.

Die δ- Aminolävulinsäure wird nach Elution durch Knorr-Reaktion mit Azetylazeton zu einem Gemisch von Pyrrolderivaten kondensiert; Konzentrationsbestimmung nach Messung der Extinktion bei 553 m μ.

β) Modifizierte Methode nach Stich

Zur Erhöhung der Nachweisempfindlichkeit und zur zusätzlichen Sicherung des Nachweises ist die Methode nach STICH weiter ausgearbeitet worden. Das Porphobilinogen enthaltende Eluat der Dowex 2X8 Säule wird im Vakuumexsikkator zur Trockene eingedunstet, Zugabe von 0,4 ml einer Lösung, die der Lösung bei der Originalmethode entspricht. Spektralphotometrische Extinktionsmessung mit Halbmikroküvette und Konzentrationsbestimmung nach Eichkurve entsprechend der Originalmethode. Das aus δ-Aminolävulinsäure mit Azetylazeton durch Knorrreaktion entstandene Pyrrolgemisch wird durch eine entsprechend der Originalmethode vorbereitete Dowex 2X8 Säule geschickt, mit 30 ml aqua bidest. nachgewaschen und mit 12 ml Eisessig eluiert. Abdunsten des Eisessig im Vakuumexsikkator über 50 % Natronlauge; Zugabe von 0,4 ml einer Lösung, die mit der Lösung bei der Originalmethode identisch ist. Spektralphotometrische Konzentrationsbestimmung mit Halbmikroküvette entsprechend der Originalmethode.

III. ERGEBNISSE

1. ÄTHERLÖSLICHE PORPHYRINE

Nach Extraktion des Fruchtwassers war im Äther ein Stoff mit folgenden Eigenschaften nachweisbar:

a) Löslichkeit und Rotfluoreszenz in Äther, Azeton, Säuren (HCl, H_2SO_4) und Basen (KOH, NaOH, NH_4OH), keine Löslichkeit in Chloroform.

b) Niedrige Salzsäurezahl (<0,3)

c) Bei spektralphotometrischen Messungen Soretabsorptionsbande, Maximum in 5 % HCl bei 402 mμ, in 25 % HCl bei 408 mμ. Rotgründoppelbande in 5 % HCl mit Absorptionsmaxima bei 548 mμ und 591 mμ, das langwelligere Maximum ist schwächer.

d) RF-Wert von 0,42 bei der Papierchromatographie nach KEHL und STICH. RF-Werte von 0,47 - 0,51 und 0,68 - 0,72 bei der Papierchromatographie des Methylesters nach CHU.

Die Löslichkeitsverhältnisse, Rotfluoreszenz, Salzsäurezahl und Absorptionsbanden erlaubten den Nachweis von ätherlöslichen Porphyrinen, die in ihren Eigenschaften mit den Koproporphyrinen übereinstimmten. Die papierchromatographischen Untersuchungen erbrachten den Nachweis der biologisch allein vorkommenden Isomeren I und III, beide Isomeren waren in jeder untersuchten Probe gemeinsam nachzuweisen. Bei 3 Proben mit hoher Porphyrinkonzentration war neben den Koproporphyrinen noch ein Dikarboxylporphyrin nachweisbar.

Alle untersuchten Proben enthielten Koproporphyrin; bei Konzentrationen von 0,05 - 4,8 γ% ergab sich als Konzentrationsmittelwert 0,68 γ %.

Wenn die wenigen Proben mit hoher Konzentration, für die vielleicht besondere Gesetzmäßigkeiten bestehen, außer Acht gelassen werden, ergibt sich bei der graphischen Darstellung (Abb. 3) ein der Normalverteilung nach Gauss angenähert entsprechendes Bild.

2. ÄTHERUNLÖSLICHE PORPHYRINE

Nach sorgfältiger Extraktion des Fruchtwassers mit Eisessigäther verblieben im Fruchtwasser Porphyrine. Zum sicheren Nachweis dieser Porphyrine wurden folgende Kriterien herangezogen :

a) Ätherunlöslichkeit bei einer Sammelprobe (Fluoreszenzkontrolle); Löslichkeit in Salzsäure; Ätherlöslichkeit des Methylesters.

b) Bei spektralphotometrischen Messungen (3 Sammelproben, die 10, bzw. 5 und 6 Proben entsprachen und 10 Einzelproben) Soretabsorptionsbande, Maximum in 5 % HCl bei 405 m u, in 25 % bei 411 mu (Abb. 7).

c) RF-Wert von ungefähr 0,4 bei der modifizierten Papierchromatographie nach KEHL und STICH, RF-Werte von 0,34 - 0,42 und 0,68 - 0,70 bei der Papierchromatographie nach CHU.

Neben dem Nachweis der Ätherunlöslichkeit ermöglichten vor allem die Absorptionsbanden eine eindeutige Unterscheidung des ätherunlöslichen Porphyrins von Koproporphyrin. Nach den papierchromatographischen Untersuchungen ist das ätherunlösliche Porphyrin nicht mit Uroporphyrin identisch. Es liegt wahrscheinlich die I- und III-Isomere eines Pentakarboxylporphyrins vor. In 2 Proben war die III-Isomere nicht nachweisbar. Die Sammel- und Einzelproben zeigten Konzentrationen von 0,01 - 0,32 %

bei einem Konzentrationsmittelwert von 0,09 %. Das ätherunlösliche Porphyrin war in allen untersuchten Proben mit ausreichender Fruchtwassermenge - meist über 50 ml - nachweisbar.

3. PORPHYRINVORSTUFEN

Die Bestimmung von Porphobilinogen und δ-Aminolävulinsäure ergab für Porphobilinogen 6,0 γ% und für δ-Aminolävulinsäure 7,4 γ% als Konzentrationsmittelwert. Bei 52 untersuchten Fruchtwasserproben betrugen die Konzentrationen des Porphobilinogen 2 - 16 γ % und die Konzentrationen der δ - Aminolävulinsäure 3 - 19 γ %. Der Nachweis gelang bei allen Proben mit ausreichenden Fruchtwassermengen (meist 10 ml).

Wegen der niedrigen Extinktionswerte bei der spektralphotometrischen Messung ist vor allem bei der Porphobilinogenbestimmung die Meßgenauigkeit gering; sie entspricht beim Porphobilinogen einer halbquantitativen Meßmethode.

TABELLARISCHE DARSTELLUNG DER UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

In der folgenden Tabelle werden die Ergebnisse der Fruchtwasseruntersuchungen dargelegt. Die Proben sind in der Reihenfolge ihrer Untersuchungen angeführt.

Zeichenerklärung: Chromatogramme mit Bestimmung der RF-Werte sind durch +, ohne Bestimmung der RF-Werte durch (+) vermerkt; ∅ bedeutet, daß die betreffende Untersuchung nicht durchgeführt wurde bzw. mit mangelhafter Methodik oder bei zu geringen Materialmengen ein negatives Ergebnis zeigte. Konzentrationsangaben von Sammelproben sind mit S I - III bezeichnet.

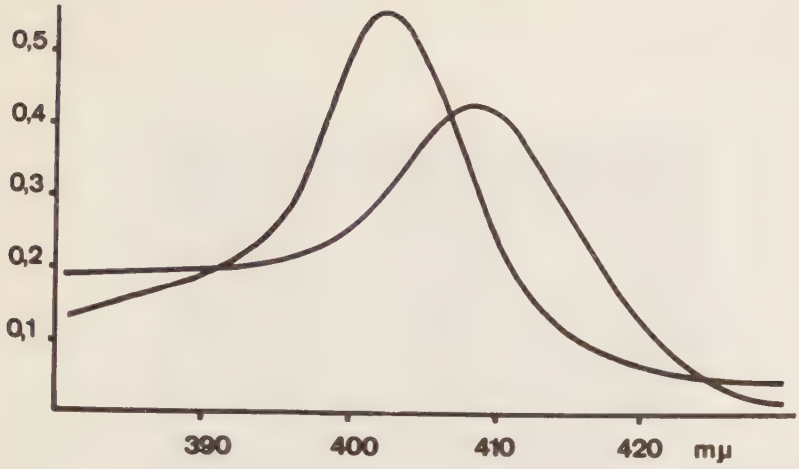

Abb.1 Ätherlösl. Porphyrin. Abszisse Wellenlänge in mμ, Ordinate Extinktion. Die linke Kurve mit dem kurzwelligeren Maximum entspricht der Soretbande in 5% HCl, die rechte Kurve der Soretbande in 25% HCl

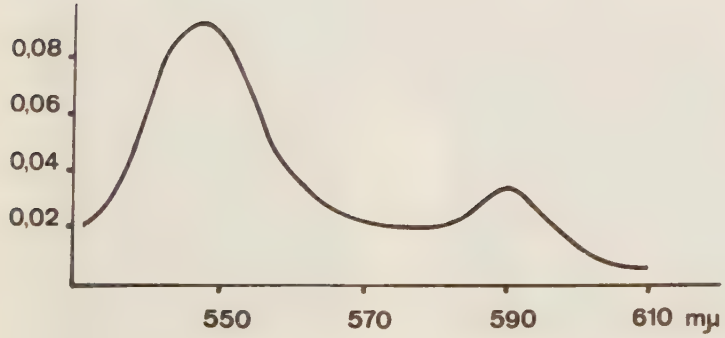

Abb.2 Ätherlösl. Porphyrin. Abszisse Wellenlänge in mμ, Ordinate Extinktion. Rotgründoppelbande in 5% HCl

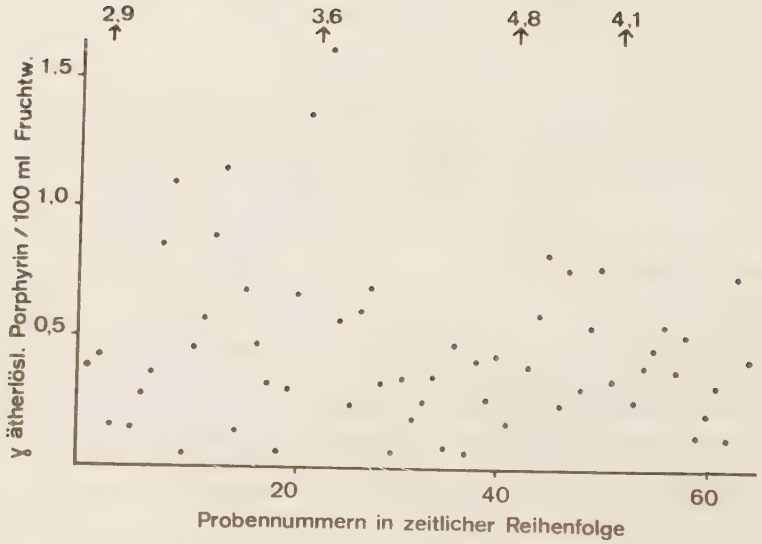

Abb.3 Ätherlösl. Porphyrin. Über Markierungspfeilen sind die Konzentrationen einiger Proben angegeben.

Abb.4

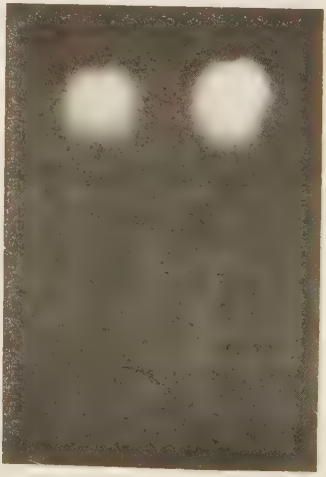

Abb.5

Abb.4 Ätherlösl. Porphyrin. Papierchrom. nach Chu. Links und rechts Fruchtwasserporphyrin, Mitte Kontrollprobe. Der untere Fleck entspricht Koprop. I, der obere Koprop. III.

Abb.5 Ätherlösl. Por.Chrom. nach Kehl und Stich. Links Kontrollprobe mit Kopropor., rechts Fruchtwasserprophyrin.

Abb. 6 Ätherunlösl. Porphyrin. Papierchromatogr. nach Chu. Links Kontrollprobe mit Koprop., rechts Fruchtwasserporphyrin. Der untere Fleck entspricht der I-, der obere der III-Isomere.

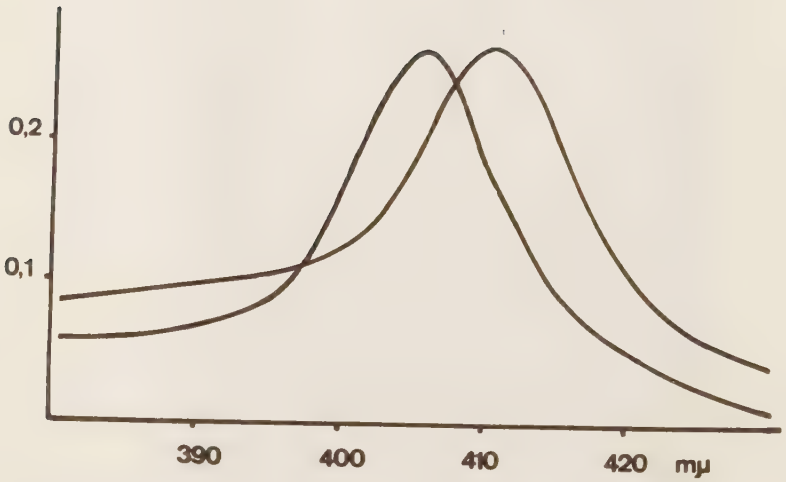

Abb. 7 Ätherunlösl. Porphyrin. Abszisse Wellenlänge in mμ, Ordinate Extinktion. Die linke Kurve mit dem kurzwelligeren Max. entspricht der Soretbande in 5% HCl, die rechte der Soretbande in 25% HCl.

Proben-nummer	Äther-lösl. Porphy-rine	Ätherun-lösl. Por-phyrine	Porpho-bilino-gen	-Amino-lävulin-säure	Schwang. - Monat Besonder-heiten
1	0,34 γ%	ø	ø	ø	m.X.
2	0,45 γ%	ø	ø	ø	m.X.
2a	0,15 γ%	ø	ø	ø	m.X.
3	2,86 γ%	ø	ø	ø	m.X.
4	0,2 γ%	ø	ø	ø	m.X.
5	0,28 γ% (+)	ø	ø	ø	m.X.
6	0,36 γ% (+)	ø	ø	ø	m.X.
7	0,86 γ %	ø	ø	ø	m.X.
8	1,1 γ%	ø	ø	ø	m.X.
9	0,05 γ%	0,11γ % SI	3 γ%	7 γ%	m.X.
10	0,46 γ%	0,11γ % SI	ø	ø	m.X.
11	0,57 γ% +	0,11γ % SI	2 γ%	4γ %	m.X.
12	0,89 γ% +	0,11γ % SI	6 γ%	10γ %	m.X.
13	1,15 γ% +	ø	ø	ø	m.X.
14	0,41 γ %	ø	ø	ø	m.I-II
15	0,14 γ%	0,11γ % SI	2 γ%	4 γ%	m.X.
16	0,68 γ%	(+)	5 γ%	10 γ%	m.X.

Tabelle Fortsetzung :

Proben-nummer	Äther-lösl. Porphy-rine	Ätherun-lösl. Por-phyrine	Porpho-bilino-gen	-Am ino-lävulin-säure	Schwang. - Monat Besonder-heiten
17	0,47 γ% +	0,11 γ % SI	5 γ%	7 γ%	m.X.
18	0,32 γ%	ø	7 γ%	8 γ%	m.X.
19	0,06 γ%	0,11 γ % SI	4 γ%	5 γ%	m.X.
20	0,30 γ%	0,11 γ % SI	7 γ%	5 γ%	m.X.
21	0,66 γ% +	0,11 γ % SI	16 γ%	10 γ%	m.X.
22	1,36 γ% +	0,11 γ % SI	9 γ%	6 γ%	m.X.
23	3,6 γ% +	0,19 γ %	4 γ%	3 γ%	m.X.
24	1,61 γ% +	(+)	ø	ø	m.X.
25	0,56 γ% (+)	(+)	3 γ%	3 γ%	m.X.
26	0,24 γ% +	(+)	8 γ%	12 γ%	m.X.
27	0,62 γ% +	(+)	11 γ%	7 γ%	m.X.
28	0,71 γ% +	0,05 γ %	9 γ%	6 γ%	m.X.
29	0,32 γ%	0,02 γ %	8 γ%	14 γ%	m.X.

Tabelle Fortsetzung :

Probennummer	Ätherlösl. Porphyrine	Ätherunlösl. Porphyrine	Porphobilinogen	Aminolävulinsäure	Schwang-Monat Besonderheiten
30	0,06 γ%	0,06 γ %	3 γ %	3 γ %	m.X.
31	0,34 γ% +	(+) γ	6 γ %	10 γ %	m.X.
32	0,19 γ%	0,32 γ %	8 γ %	5 γ %	m.X.
33	Ø	0,05 γ %	2 γ %	4 γ %	m.X.
34	0,25 γ%	Ø	7 γ %	6 γ %	m.X. 14 % Leukouropor.
35	0,35 γ%	0,22 γ %	9 γ%	8 γ%	m.X.
36	0,08 γ%	+	5 γ %	4 γ %	m.X.
37	0,12 γ%	Ø	Ø	Ø	m.III
38	0,47 γ% +	+	5 γ %	6 γ %	m.X.
39	0,06 γ%	Ø	6 γ%	19 γ%	m.X.
40	0,56 γ%	Ø	Ø	Ø	m.II
41	0,41 γ%	Ø	7 γ%	8 γ %	m.X.
42	0,25 γ% +	+	5 γ%	7 γ %	m.X.
43	0,43 γ%	Ø	7 γ%	12 γ %	m.X.
44	0,13 γ%	Ø	8 γ%	10 γ %	m.III
45	0,17 γ%	(+)	Ø	Ø	m.X.
46	4,8 γ% +	+	4 γ %	8 γ%	m.X.
47	0,4 γ% +	+	5 γ %	7 γ %	m.X.

Tabelle Fortsetzung

Probennummer	Ätherlösl. Porphyrine	Ätherunlösl. Porphyrine	Porphobilinogen	Aminolävulinsäure	Schwang-Monat Besonderheiten
48	0,64 γ% +	0,08 γ% SII	4 γ%	5 γ%	m.X.
49	0,82 γ% +	0,08 γ% SII	10 γ%	6 γ%	m.X.
50	0,24 γ%	0,08 γ% SII	4 γ%	9 γ%	m.X.
51	0,86 γ% +	0,08 γ% SII	ø	ø	m.X.
52	0,31 γ%	0,08 γ% SII	ø	ø	m.X.
53	0,64 γ% +	+	ø	ø	m.X.
54	0,77 γ% +	+	ø	ø	m.X.
55	0,34 γ%	ø	ø	ø	m.X.
56	0,62 γ% +	0,05 γ% SIII	ø	ø	m.X.
57	0,07 γ% +	0,05 γ%	4 γ%	5 γ%	m.IX. Hydramnion
58	0,26 γ% +	0,05 γ% SIII	4 γ%	5 γ%	m.X.
59	0,39 γ%	0,05 γ% SIII	ø	ø	m.X.
60	0,46 γ%	0,05 γ% SIII	ø	ø	m.X.

Tabelle Fortsetzung :

Proben-nummer	Äther-lösl. Porphy-rine	Ätherun-lösl. Por-phyrine	Porpho-bilino-gen	Amino-lävulin-säure	Schwang-Monat Besonder-heiten
61	0,55 γ % +	0,05 γ % SIII	5 γ %	8 γ %	m. X.
62	0,36 γ % +	0,05 γ % SIII	7 γ %	10 γ %	m. XI.
63	0,38 γ % +	ø	ø	ø	m. X.
64	0,31 γ % +	ø	7 γ %	9 γ %	m. X.
65	0,13 γ %	ø	6 γ %	7 γ %	m. X.
66	0,21 γ %	ø	ø γ	ø γ	m. X.
67	0,32 γ % +	+	12 γ %	9 γ %	m. X.
68	0,12 γ %	0,01 γ %	14 γ %	19 γ %	m. X.
69	0,74 γ % +	0,05 γ %	10 γ %	12 γ %	m. X.
70	0,42 γ % +	0,09 γ %	6 γ %	7 γ %	m. V.
71	0,13 γ %	+	4 γ %	6 γ %	m. X. Hydramnion
72	0,86 γ % +	+	6 γ %	7 γ %	m. IV - V
73	ø	ø	2 γ %	5 γ %	m. X.
74	ø	ø	3 γ %	6 γ %	m. X.
75	ø	ø	4 γ %	4 γ %	m. X.
76	ø	ø	3 γ %	5 γ %	m. X.
77	ø	ø	8 γ %	5 γ %	m. X.

IV. BESPRECHUNG

Die von uns im menschlichen Fruchtwasser gefundenen Hämpräcursoren stellen Bausteine (Protoporphyrin), Zwischenprodukte (delta-Aminolävulinsäure, Porphobilinogen, Pentacarboxylporphyrin III, Koproporphyrin III) und Nebenprodukte (Pentacarboxylporphyrin I, Koproporphyrin I) der physiologischen Hämsynthese (STICH) dar. Diese nimmt ihren Ausgangspunkt vom Succinyl-CoA und Glycin, verläuft über delta-Aminolävulinsäure und Porphobilinogen zum Uroporphyrin III, Koproporphyrin III und Protoporphyrin IX der Isomerenreihe III. Nach neueren Untersuchungen bilden nicht die Porphyrine selbst die physiologischen Zwischenstufen, sondern ihre Leukoverbindungen in Form der Porphyrinogene.

Die Befunde von Hämpräcursoren im Fruchtwasser werfen die Frage nach ihrer Herkunft auf.

Die Untersuchungen über den Fruchtwasserstoffwechsel haben in den letzten Jahren gezeigt, daß das Fruchtwasser einen Flüssigkeitsraum darstellt, der in regem Austausch mit Mutter und Fetus steht. Gegen Ende der Schwangerschaft sollen etwa 500 ml Fruchtwasser stündliche mit dem mütterlichen und fetalen Flüssigkeitsraum ausgetauscht werden. Nach experimentell gestützten Auffassungen wird das Fruchtwasser durch Filtration von fetalem Plasma durch die allantochorialen Gefäße gebildet (HUBER und KÖHN). Die gut durchlässige Amnionmembran kann das Filtrat rasch in die Amnionhöhle durchtreten lassen. Das von uns gefundene Hämpräcursorenmuster des menschlichen Fruchtwassers steht somit in engster Beziehung zu dem des fetalen Serums. Schon FIKENTSCHER hat in seinen früheren Untersuchungen nachweisen können, daß die Kon-

zentration von Koproporphyrin im Fruchtwasser bis zu Mens. V ansteigt, um dann bis zum Ende der Gravidität wieder abzufallen, was wohl auf verschiedene Intensitäten der fetalen Hämsynthese in den verschiedenen Schwangerschaftsmonaten hinweist. Im Gegensatz zu den zahlreichen Kenntnissen über die Proteinkomponente des fetalen Hämoblobins HbF (BETKE, KLEIHAUSER) liegen bisher über den fetalen Stoffwechsel des Häms, der prothetischen Gruppe des Hämoglobins und anderer Hämoproteide nur wenige Ergebnisse vor (KÜNZER, KEPP und OEHLERT) . Unsere Befunde über das Hämpräcursorenmuster des menschlichen Fruchtwassers lassen unter Berücksichtigung der gegenwärtigen Kenntnisse über den Fruchtwasserstoffwechsel wohl den Schluß zu, daß es sich dabei um Porphyrinvorstufen und Porphyrine handelt, die vom Fetus synthetisiert worden sind. Nicht aber kann daraus gesagt werden, aus welchem Teil des fetalen Hämstoffwechsels (HbF, Myoglobin, Häminfermente) sie stammen.

Der fetale Stoffwechsel stellt ein noch weitgehend unerforschtes Gebiet dar. Mit der bei uns in Gang befindlichen Erforschung des fetalen Hämstoffwechsels soll ein spezieller Beitrag zur Aufklärung dieses theoretisch wie praktisch gleichermaßen bedeutsamen Gebietes geleistet werden.

Im Bereich des fetalen Hämstoffwechsels hat BEVIS als erster darauf hingewiesen, daß die Absorptionskurve des Fruchtwassers bei der rhesusinkompatiblen Schwangerschaft eine charakteristische Veränderung bei 450 m u aufweist. LILEY konnte dann eine semiquantitative Beziehung zwischen der Höhe des Absorptionsmaximums bei 450 m u und der Schwere der kindlichen Anämie nachweisen. Die spektrophotometrische Unter-

suchung des durch transabdominale Amniocentese gewonnenen Fruchtwassers stellt heute die zuverlässigste Methode dar, um die fetale Gefährdung infolge Rhesus-Inkompatibilität festzustellen.

Schließlich bildet die Kenntnis der Physiologie des fetalen Stoffwechsels eine unentbehrliche Grundlage für die weitere Erforschung der Teratogenese.

V. Z U S A M M E N F A S S U N G

Das Hämprăcursoren-Muster des menschlichen Fruchtwassers wurde erstmals mit neueren Methoden analysiert. Die Untersuchungen erstreckten sich auf insgesamt 71 Fruchtwasserproben (65 Mens X, 2 Mens IX, 2 Mens III und 2 Mens II). Es ließen sich regelmäßig die Koproporphyrine I und III, ein zwischen Kopro- und Uroporphyrin stehendes Porphyrin in Form der Isomeren I und III (wahrscheinlich Pentacarboxylporphyrin), Porphobilinogen und Delta-Aminclävulinsäure nachweisen. Bei drei Proben mit hohem Porphyringehalt ließ sich außerdem Protoporphyrin nachweisen. D ie Bedeutung der Hämprăcursoren im menschlichen Fruchtwasser und ihre Beziehung zum Fruchtwasserstoffwechsel wird diskutiert. Schließlich wird auch darauf hingewiesen, daß solche Untersuchungen für die weitere Abklärung der bei Rhesus-Inkompatabilität im Fruchtwasser auftretenden Hämstoffwechselprodukte und weiter in der Teratogeneseforschung von großem Wert sind.

VI. S C H R I F T T U M S V E R Z E I C H N I S

ANDREAS, H., SCHMIDT, W.: Geburtsh. und Frauenheilk. 20, 578 (1960)

BETKE, K.: Der menschliche rote Blutfarbstoff bei Fetus und reifem Organismus, Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1951

BEVIS, D. G. A.: Composition of liquor amnii in haemolytic disease of the newborn. Lancet II, 443 (1950)

BORST, M., H. KÖNIGSDORFER: Untersuchungen über Porphyrie. Leipzig: S. Hirzel 1929

BRUGSCH, J.: Porphyrine. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1959

CANDIANI, G. B.: La membrana amniotica normale e pathologica. Ann. Ostet. Ginec. 80, 3 (1958)

CHU, T. G., A. A. GREEN, and E. J. CHU: Paper chromatography of methyl esters of porphyrins. J. biol Chem. 190, 643 (1951)

DANESINO, V. E. GENAZZI, U. MONTEMAGRO e L. SORRENTINO: Ricerche con radiomolecole e con sostanze colloidali sulla circolazione del liquido amniotico e sugli scambi materno - fetali. Arch. Ostet. Ginec 64, 559 (1959)

DUESBERG, R.: Über die Anämien. 1. Porphyrie und Erythropoese. Naungn-Schmerings Arch. exp. Path. Pharmak. 162, 249 (1931)

FIKENTSCHER, R.: Untersuchungen über den Porphyringehalt des menschlichen Fruchtwassers. Arch. Gyn. 154, 129 (1933)

Über Porphyrinbefunde im Serum von Feten und Neugeborenen. Klin. Wschr. 14, 569 (1935)

Untersuchungen über den Porphyrinstoffwechsel in der Schwangerschaft. Z. Geburtsh. 111, 164 (1935)

FISCHER, H.: Die Chemie des Pyrrols. II. B.: Pyrrolfarbstoffe. 1. Hälfte: Porphyrine, Hämin, Bilirubin und ihre Abkömmlinge. Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft 1937

HANON, F., COQUOIN-CARNOT et P. PIGNARD: Le liquide amniotique. Paris: Masson & Cie 1955

HIJMANS van den BERGH, A. A., A. J. HIJMAN: Studien über Porphyrin. Dtsch. med. Wschr. 54, 1492 (1928)

HUBER, R., D. KÖHNE: Zur Herkunft des Fruchtwassers. Gynaecologia (Basel) 155, 160 (1963)

KEHL, R., W. STICH: Die papierchromatographische Analyse der Porphyrine (1. Mitt.). Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 289, 6 (1951)

Die papierchromatographische Analyse der Porphyrine (2. Mitt.). Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 290, 151 (1952)

KEPP, R., G. OEHLERT (Herausg.): Hämotologische und immunbiologische Probleme der Fetal- und Neonatalperiode. 1. Teil: Blutbildung und Blutumsatz beim Feten und Neugeborenen. Stuttgart: Ferdinand Enke 1962

KLEIHAUER, E.: Fetales Hämoglobin und fetale Erythrozyten. Stuttgart: Ferdinand Enke 1966

KOMARKOVA: Pyrrolfarbstoffe. Handb. d. Papierchromatographie. B I, 712. Leipzig: Georg Thieme 1963

KORTÜM, G.: Kolorimetrie, Photometrie und Spektrometrie. Heidelberg: Springer 1962

KÜNZER, W.: Über den Blutfarbstoffwechsel gesunder Säuglinge und Kinder. Basel - New York: S. Karger 1951

LILEY, A. W.: Liquor amnii analyses in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. Amer. J. Obstet. 82, 1359 (1961)

MAUZERHALL, D., and S. GRANICK: The occurence and determination of delta-aminolevulic acid and porphobilinogen in urine. J. biol. Chem. 219, 435 (1956)

SHEMIN, D., and D. RITTENBERG: The biological utilization of glycine for the synthesis of the protoporphyrin of hemoglobin. J. biol. Chem. 166, 621 (1946)

STICH, W.: Neue Ergebnisse über Porphyrin-Stoffwechsel und Porphyrinkrankheiten. Klin. Wschr. 37, 681 (1959)

STICH, W.: Physiologie und Pathologie der Hämsynthese. Folia haemat., Frankfurt, N.F. 9 , 197 (1964)

LEBENSLAUF

Ich wurde am 20.12.1937 in München geboren, als Sohn des Regierungsforstrats Max Schmidt.

Von September 1943 bis Juli 1948 besuchte ich die Volksschule, dann erfolgte September 1948 mein Übertritt in die Höhere Schule - Progymnasium Schäftlarn, Oberrealschule Max-Joseph-Stift / Beuerberg, Oberrealschule Icking, Gisela-Oberrealschule München.

Nach neunjährigem Besuch der Höheren Schulen erhielt ich dann an der Gisela-Oberrealschule am 12. Juli 1957 das Reifezeugnis der mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweiges mit großem Latinum.

Im Wintersemester 1957/58 immatrikulierte ich mich für das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München, der ich während meines ganzen Studiums angehörte.

Nach drei Semestern - entsprechend einer Sonderregelung der Universität München zur neuen Prüfungsordnung - legte ich die Naturwissenschaftliche Vorprüfung ab, die ich am 4.3.1959 mit Note I bestand.

Nach weiteren zwei Semestern vorklinischen Studiums bestand ich die ärztliche Vorprüfung am 29.4.1960 mit Note I.

Nach sieben Semestern klinischen Studiums legte ich die Ärztliche Prüfung mit dem Urteil "gut" ab.

Vom 1.3.1964 bis zum 30.4.1966 war ich als Medizinalassistent an der I. Medizinischen Klinik der Universität München, der II. Frauenklinik der Universität München und der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Oberföhring in München tätig. Am 30.4.1966 erhielt ich die Bestallung als Arzt.

Seit dem 15.5.1966 bin ich am Hämatologischen Institut der Gesellschaft für Strahlenforschung (Direktor: Prof. Dr. med. W. Stich) sowie als Gastarzt an der I. Medizinischen Klinik der Universität München tätig.